

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018938

International filing date: 17 December 2004 (17.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-328356
Filing date: 12 November 2004 (12.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

22.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 1 月 1 2 日
Date of Application:

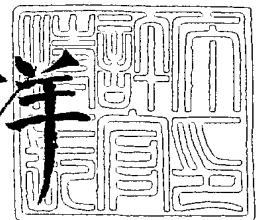
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 3 2 8 3 5 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 3 2 8 3 5 6]

出 願 人 宇 部 興 産 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 0 6 9 6 8

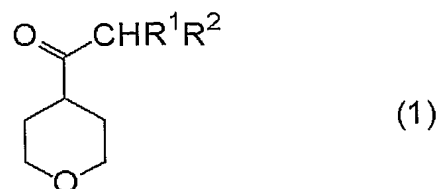
【書類名】 特許願
【整理番号】 TSP041102
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D309/30
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 西野 繁栄
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 弘津 健二
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 島 秀好
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 岩本 圭司
【発明者】
 【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
 宇部興産株式会社 宇部研究所内
 【氏名】 原田 崇司
【特許出願人】
 【識別番号】 000000206
 【氏名又は名称】 宇部興産株式会社
 【代表者】 常見 和正
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003-422054
 【出願日】 平成15年12月19日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 012254
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

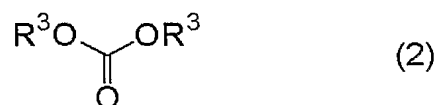
塩基の存在下、一般式 (1)

【化 1】



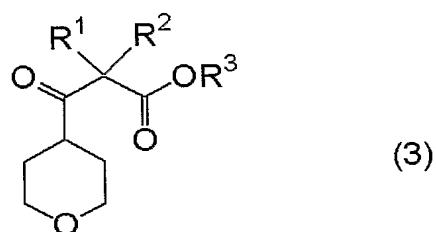
(式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基を示す。) 以示される4-アシルテトラヒドロピランと一般式 (2)

【化 2】



(式中、 R^3 は、アルキル基を示す。) 以示される炭酸ジアルキルとを反応させることを特徴とする、一般式 (3)

【化 3】

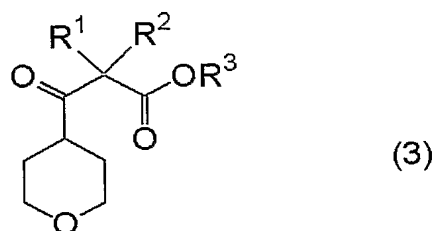


(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。) 以示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法。

【請求項 2】

一般式 (3)

【化 4】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。) 以示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物。

【書類名】明細書

【発明の名称】 3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法

【技術分野】

【0001】

本発明は、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造する方法に関する。3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

従来、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物に関しては、4-テトラヒドロピラノイル酢酸メチルという名称の記載があったが、その製法や物性値等に関する情報の記載は全くなく、その当時に存在を確認出来たかどうか疑わしいものであった（例えば、非特許文献1参照）。

【非特許文献1】 Tezisy Doki.-Sov.-Indiiskii Simp.Khim.Prir.Soedin.5th,1978,16.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、即ち、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供するものである。

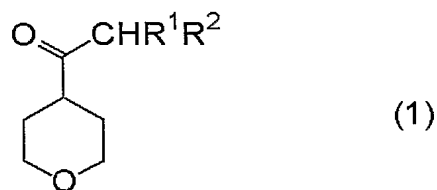
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の課題は、塩基の存在下、一般式（1）

【0005】

【化1】

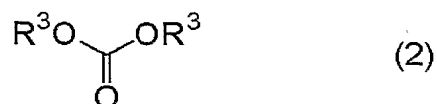


【0006】

（式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基を示す。）
で示される4-アシルテトラヒドロピランと一般式（2）

【0007】

【化2】

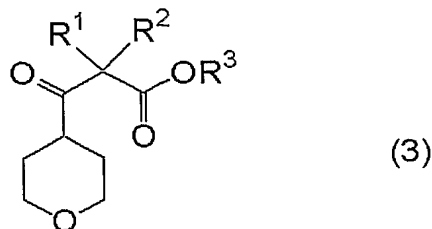


【0008】

（式中、 R^3 は、アルキル基を示す。）
で示される炭酸ジアルキルとを反応させることを特徴とする、一般式（3）

【0009】

【化 3】



【0010】

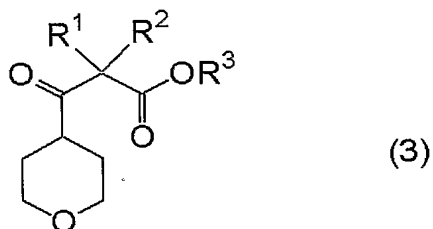
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。)
 で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法によって解決される。

【0011】

本発明は、又、一般式 (3)

【0012】

【化 4】



【0013】

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。)
 で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物によっても解決される。

【発明の効果】

【0014】

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の反応において使用する4-アシルテトラヒドロピランは、前記の一般式 (1) で示される。その一般式 (1) において、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に参与しない基を示すが、具体的には、例えば、水素原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基等のアルキル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基等のアリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基；ベンジロキシ基、フェネチロキシ基等のアラルキロキシ基；フェノキシ基等のアリールオキシ基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等のアシル基；ホルミロキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等のアシルオキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0016】

本発明の反応において使用する炭酸ジアルキルは、前記の一般式 (2) で示される。その一般式 (1) において、 R^3 は、アルキル基であるが、例えば、メチル基、エチル基、

プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0017】

本発明の反応において使用する炭酸ジアルキルの量は、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、好ましくは1.0~50モル、更に好ましくは2.0~20モルである。

【0018】

本発明の反応で使用する塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム*n*-プロポキシド、ナトリウム*i*-プロポキシド、ナトリウム*n*-ブトキシド、ナトリウム*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*n*-プロポキシド、カリウム*i*-プロポキシド、カリウム*n*-ブトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド（なお、これらは相当するアルコール溶液として使用しても良い）；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、更に好ましくは水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0019】

前記塩基の使用量は、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、好ましくは0.1~10モル、更に好ましくは1~5モルである。

【0020】

本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されないが、例えば、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*i*-ヘプタン、*n*-オクタン、*i*-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；1,1,1-トリクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、塩化*n*-プロピル、塩化*i*-プロピル、臭化*n*-プロピル、臭化*i*-プロピル、ヨウ化*n*-プロピル、ヨウ化*i*-プロピル、塩化*n*-ブチル、臭化*n*-ブチル、1-クロロ-2-メチルプロパン、2-クロロ-2-メチルプロパン、シクロペンチルクロライド等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；*N*,*N*-ジメチルホルムアミド、*N*,*N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類；*N*,*N'*-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロピラン、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類が挙げられる。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0021】

前記溶媒の使用量は、反応溶液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、4-アシルテトラヒドロピラン1gに対して、好ましくは0~100ml、更に好ましくは0~50mlである。

【0022】

本発明の反応は、例えば、4-アシルテトラヒドロピラン、炭酸ジアルキル及び塩基を混合して（必要ならば溶媒も混合する）、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~150℃、更に好ましくは35~130℃であり、反応圧力は、常圧又は減圧である。なお、反応系内に存在するアルコール類を留去させながら反応を行うのが望ましい。

【0023】

反応終了後、最終生成物である3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、例えば、中和、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【実施例】

【0024】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0025】

参考例1 (4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積1000mlのガラス製フラスコに、2,2'-ジクロロエチルエーテル143g(1.0mol)、無水炭酸カリウム276g(2.0mol)、ヨウ化カリウム10g(0.06mol)及びN,N-ジメチルホルムアミド600mlを加え、攪拌させながら80℃まで昇温させた。次いで、3-オキソブタン酸メチル139g(1.2mol)をゆるやかに滴下し、同温度で8時間反応させた。反応終了後、反応液に水1000mlを加え、酢酸エチル600mlで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を減圧下で蒸留(125~127℃、1.3kPa)して、薄黄色液体として、純度98%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン95gを得た(単離収率:50%)。

4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

【0026】

CI-MS(m/e); 187(M+1)

¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm)); 1.95~2.01(2H, m)、2.13~2.18(5H, m)、3.55~3.61(2H, m)、3.73~3.79(5H, m)

【0027】

参考例2 (4-アセチルテトラヒドロピランの製法)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した純度95%の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン202g(1.0mol)及びメタノール720mlを加え、攪拌させながら35℃まで昇温させた。次いで、35重量%過酸化水素水201g(2.0mol)と8mol/l水酸化ナトリウム水溶液91ml(0.73mol)との混合液をゆるやかに滴下し、攪拌させながら40℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて残存する過酸化水素を分解させた後、減圧下で濃縮し、濃縮液を酢酸エチル500mlで3回抽出した。有機層を減圧下で蒸留(90~92℃、2.0kPa)して、無色液体として、純度99%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の4-アセチルテトラヒドロピラン113gを得た(単離収率:85%)。

4-アセチルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

【0028】

CI-MS(m/e); 129(M+1)

¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm)); 1.60~1.82(4H, m)、2.16(3H, s)、2.50~2.61(1H, m)、3.39~3.47(2H, m)、3.96~4.02(2H, m)

【0029】

実施例1 (3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び蒸留装置を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、参考例2と同様な方法で合成した4-アセチルテトラヒドロピラン35.0g(273mmol)、炭酸ジメチル280.0g(3.1mol)及びナトリウムメトキシド16.3g(1.1mol)を加え、副生するメタノールを留出させながら、80~85℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を5~10℃まで冷却した後、反応液にトルエン175ml、6mol/l塩酸55ml(1.1mol)、水35mlの順に加えた。有機層を分離した後、水層をトルエン70mlで2回抽出した。有機層を減圧下で濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=1/1(容量比))で精製して、無色液体として、純度93.9%(示差屈折率による分析値)の3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル40.9gを得た(単離収率:76%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物であった。

【0030】

CI-MS(m/e); 187(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.68~1.82(4H, m)、2.66~2.72(1H, m)、3.38~3.47(2H, m)、3.51(2H, s)、3.75(3H, s)、3.97~4.04(2H, m)

【0031】

参考例3 (4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、2,2'-ジクロロエチルエーテル13.0g(1.0mol)、無水炭酸カリウム35.9g(0.26mol)、ヨウ化カリウム1.3g(7.8mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド80mlを加え、攪拌させながら80℃まで昇温させた。次いで、3-オキソペンタン酸メチル20.0g(0.15mol)をゆるやかに滴下し、同温度で7時間反応させた。反応終了後、反応液に水200ml及び濃塩酸32.3g(0.31mol)を加えてpHを4.5に調整した。該反応液を酢酸エチル200mlで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=3/1(容量比))で精製し、薄黄色液体として、4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン10.1gを得た(単離収率: 51%)。

4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

【0032】

CI-MS(m/e); 201(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.03~1.07(3H, t)、1.95~2.19(4H, m)、2.44~2.51(2H, q)、3.48~3.80(4H, m)、3.76(3H, s)

【0033】

参考例4 (4-プロピオニルテトラヒドロピランの製法)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例3で合成した4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン4.8g(24mmol)、水30ml及び濃硫酸9.0gを加え、攪拌させながら100℃で10時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に50質量%水酸化ナトリウム水溶液16.5gを加えてpHを4.0に調整した。該反応液を酢酸エチル50mlで3回抽出した後、有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=3/1(容量比))で精製し、薄黄色液体として、4-プロピオニルテトラヒドロピラン2.58gを得た(単離収率: 76%)。

4-プロピオニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

【0034】

CI-MS(m/e); 143(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.03~1.08(3H, t)、1.68~1.76(4H, m)、2.45~2.52(2H, q)、2.53~2.62(1H, m)、3.39~3.43(2H, m)、3.96~4.02(2H, m)

【0035】

実施例2 (3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び蒸留装置を備えた内容積100mlのガラス製フラスコに、参考例4と同様な方法で合成した4-プロピオニルテトラヒドロピラン1.28g(9mmol)、炭酸ジメチル16.0g(180mmol)及びナトリウムメトキシド1.2g(22mmol)を加え、副生するメタノールを留出させながら、80~85℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を5~10℃まで冷却した後、反応液に酢酸エチル50ml、6mol/l塩酸3.4g(24mmol)、水15mlの順で加えた。有機層を分離した後、水層を酢酸エチル50mlで2回抽出した。有機層を減圧下で濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=3/1(容量比))で精製して、無色液体として、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸メチル0.60gを得た(単離収率: 33%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸メチルの物性値は以下の物性値で示される新規な化合物であった。

【0036】

CI-MS(m/e); 201(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta(\text{ppm}))$; 1.32~1.36(3H, d)、1.68~1.81(4H, m)、2.74~2.84(1H, m)、3.38~3.48(2H, m)、3.66~3.72(1H, q)、3.73(3H, s)、3.97~4.03(2H, m)

【0037】

実施例 3 (3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチルの合成)

実施例 1 において、炭酸ジメチルに代えて、炭酸ジエチルを使用する以外は実施例 1 と同様にして反応させると 3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチルを得ることが出来る。

なお、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチルは新規な化合物である。

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明は、4-アシルテトラヒドロピランから 3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造する方法に関する。3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

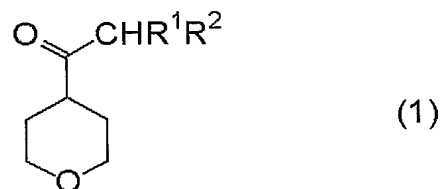
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供するものである。

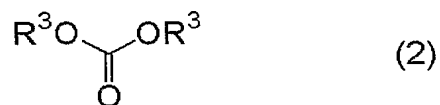
【解決手段】 本発明の課題は、塩基の存在下、一般式(1)

【化1】



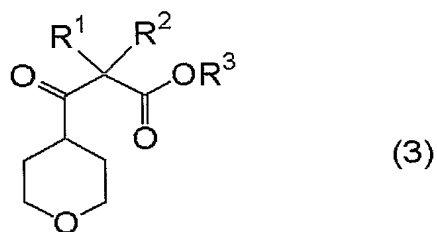
(式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基を示す。) 示される4-アシルテトラヒドロピランと一般式(2)

【化2】



(式中、 R^3 は、アルキル基を示す。) 示される炭酸ジアルキルとを反応させることを特徴とする、一般式(3)

【化3】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。) 示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法によって解決される。

【選択図】 なし



認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 3 2 8 3 5 6
受付番号	5 0 4 0 1 9 3 1 4 1 3
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 1 1 月 1 7 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年11月12日



特願 2 0 0 4 - 3 2 8 3 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 2 0 6]

1. 変更年月日	2 0 0 1 年 1 月 4 日
[変更理由]	住所変更
住 所	山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6
氏 名	宇部興産株式会社